



No. 03-085518- -00005-0000

Fecha: 2007-08-31 16:24:17 Dep. 2020 NUECREACION  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 444 RESPUESTAREQUE Folios: 15

Señores

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. \_\_\_\_\_ S. \_\_\_\_\_ D. \_\_\_\_\_

Ref: Expediente No.03.085.518

Solicitud de patente de invención titulada: "N-(2-ARILETIL)BENCILAMINAS  
COMO ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR 5-HT-6"

Solicitante: ELI-LILLY AND COMPANY

**RESPUESTA AL OFICIO No. 6584 NOTIFICADO POR FIJACIÓN EN LISTA No. 184,**  
**DE FECHA 01 DE JUNIO DE 2007**  
**(EXAMEN DE FONDO)**

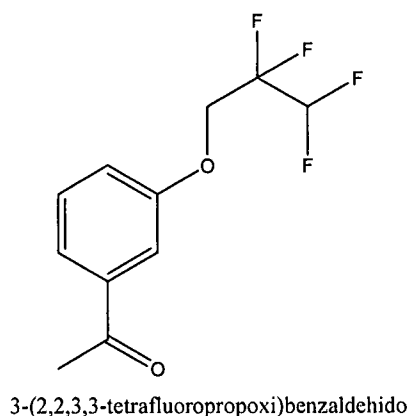
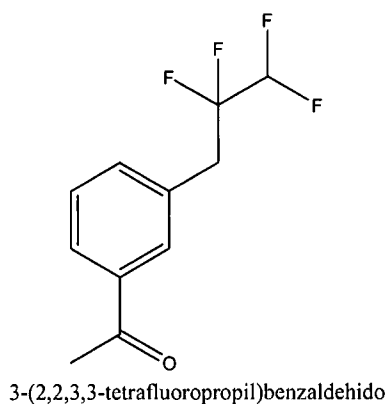
CARLOS R. OLARTE, mayor de edad y vecino de Bogotá, identificado tal como aparece al pie de mi firma, en mi carácter de apoderado de la sociedad solicitante, me permito manifestar lo siguiente ante el auto emanado por ese Despacho, dentro del plazo legal previsto en el artículo 45 de la Decisión 486, en los siguientes términos:

1. a- i) En primer lugar y con el ánimo de brindar mayor claridad a la materia de la presente invención, me permito presentar un **Capítulo Reivindicatorio Modificado** que reemplaza en su totalidad el Capítulo Reivindicatorio presentado al momento de radicación de la presente solicitud.

El Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, compuesto por 14 reivindicaciones, se limita a reclamar los Compuestos de Fórmula I de la Descripción. Así, las nuevas Reivindicaciones 1 a 13 corresponden a las reivindicaciones originales 1 a 13 y la nueva Reivindicación 14 corresponde a la Reivindicación original 21.

ii) Adicionalmente, en la nueva Reivindicación 1 se incluye la condición que los compuestos allí contenidos no corresponden a: (a) 3-etoxibencil-[2-(4-etoxifenil)etil]amina, (b) 3-etoxibencil-[2-(3-etoxifenil)etil]amina, (c) 3-etoxibencil-[2-(2-etoxifenil)etil]amina y (d) N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-fenoxibenzilamina. Ninguno de estos compuestos se ha reportado como activo sobre los receptores 5-HT<sub>6</sub>, como sí lo son los compuestos de la presente invención.

iii) De otra parte, aprovecho esta oportunidad para corregir una inconsistencia involuntaria en la Descripción de la invención, correspondiente a la estructura y el nombre del compuesto “2,2,3,3-tetrafluorobenzaldehído” de la página 168, línea 10 en el Ejemplo 402. El nombre consignado para el compuesto difiere del que realmente corresponde al Ejemplo 402, pues no cuenta con el átomo de oxígeno de unión entre el anillo fenilo y el sustituyente tetrafluoropropil:



De hecho, si el “3-(2,2,3,3-tetrafluoropropil)benzaldehído” se hubiera hecho reaccionar con la 6-fluorotriptamina, el resultado no sería el compuesto del Ejemplo 402; por lo tanto, esto corresponde a un error obvio que reconocería fácilmente cualquier persona medianamente versada en la materia.

En adición a la estructura y nombre del compuesto del Ejemplo 402 en la página 168, línea 10, que enseña la unión mediante un átomo de oxígeno, existe una indicación adicional que

643  
78

demuestra el error involuntario y que se relaciona con la estequiometría del reactivo. La estequiometría indicada en la misma línea (176g, 0.745 moles, 1.2 equiv) corresponde al peso molecular de 236, que se relaciona con el “2,2,3,3-tetrafluoropropoxibenzaldehído” y no al “2,2,3,3-tetrafluoropropilbenzalaldehído”, que tiene un peso molecular de 220. Igualmente, se corrige el nombre del compuesto producto de dicha reacción en el Ejemplo 402 (página 168, líneas 18 y 19): N-(2-(6-fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

En vista del error evidente y la corrección obvia, presento una nueva página No. 168 (tanto en la presente solicitud, como en la solicitud divisional presentada, ver el punto 1.b *infra*) en donde se corrigió el nombre del compuesto mencionado, como se explicó anteriormente.

iv) Valga anotar que las anteriores modificaciones cumplen a cabalidad con lo estipulado en el Artículo 34 de la Decisión 486 de la CAN, ya que éstas de ninguna manera implican una ampliación de la protección correspondiente a la divulgación contenida en la solicitud inicial; por el contrario, corresponden a una franca limitación de la materia reivindicada inicialmente.

b- De otra parte, me permito presentar junto con el presente memorial una **Solicitud Divisional** que contiene un Capítulo Reivindicatorio compuesto por 10 Reivindicaciones, que se dirige a la protección de la materia contenida en las Reivindicaciones originales 35 a 44, esto es, compuestos de Fórmula II.

2. a- i) El Examinador argumenta que en las reivindicaciones aparecen términos que no son concisos, como por ejemplo: “opcionalmente sustituido”, “opcionalmente benzocondensado” entre otros.

ii) Adicionalmente, el Examinador sugiere que dado que los compuestos de la invención contienen gran cantidad de sustituyentes, se posibilita la obtención de compuestos que pueden no relacionarse entre sí debido a sus diferencias químicas y por lo tanto constituir más de un concepto inventivo

b- i) En respuesta, me permito señalar que el Manual Andino de Patentes establece claramente que el lenguaje utilizado en una solicitud de patente debe ser el lenguaje común del campo técnico relacionado y su significado y alcance en las reivindicaciones, debe ser el que normalmente se entiende en el área técnica de la solicitud, siendo claro para la

persona versada en la materia con su sola lectura<sup>1,2</sup>, obligación que cumple a cabalidad la presente solicitud. Adicionalmente, debe recordarse que la Descripción de una solicitud de patente debe servir para interpretar las reivindicaciones.<sup>3,4</sup>

Sin embargo, sin perjuicio de lo anterior y sin que esto signifique una aceptación de la argumentación presentada por el Examinador, con ánimo de facilitar el trámite de la presente solicitud las modificaciones del capítulo Reivindicatorio ahora incorporan en su contenido el significado de los términos “opcionalmente sustituido” y “opcionalmente benzocondensado”, tal como se encuentra en el Capítulo Descriptivo (página 9, línea 9, a la página 12, línea 8).

ii) Considero necesario resaltar que un inventor está en su derecho de reclamar protección para la totalidad de un concepto inventivo desarrollado sin importar la amplitud de éste, siempre y cuando se guarde unidad de invención. Es claro que una reivindicación puede ser tan amplia como se requiera para así poder enmarcar la totalidad del concepto inventivo desarrollado y no solamente, por ejemplo, las modalidades preferidas o específicamente ejemplificadas en la solicitud.

Así las cosas, el hecho que una solicitud de patente comprenda un amplio número de modalidades, no hace automáticamente que ésta falte a la claridad, pues claridad, en el ámbito de patentes, se refiere a que la invención se describa utilizando el lenguaje común en el campo técnico relacionado y que una persona medianamente versada en la materia entienda cuál es el alcance real de la protección reclamada; es decir, que sepa qué está protegido, y qué no lo está.

Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que las Cámaras de Apelaciones de la EPO<sup>5</sup> han determinado que, en relación con reivindicaciones que contienen fórmulas Markush, éstas son claras si es posible establecer con absoluta certeza, y dentro de una cantidad de tiempo razonable, si un compuesto dado cae dentro de su alcance o no. Adicionalmente, el requerimiento de claridad en patentes no brinda fundamento alguno para objetar reivindicaciones basándose en la complejidad de éstas o la dificultad para entenderlas, dado que la complejidad no es equivalente a falta de claridad en una reivindicación. Este tipo de objeciones contra la claridad resultan abiertamente inapropiadas, ya que excluyen de protección *a-priori* a cualquier

<sup>1</sup> Manual Andino de Patentes, Sección 3.2.

<sup>2</sup> Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.1.

<sup>3</sup> Artículo 51, Decisión 486.

<sup>4</sup> Manual Andino de Patentes, Sección 4.6.2.

<sup>5</sup> Me permito citar decisiones de las Cámaras de Apelaciones de la EPO, pues las mismas han servido reiteradamente como fuente interpretativa por el Tribunal Andino de Justicia en sus sentencias. Ver también nota de página 11.

invención que comprenda materia para la que no es posible redactar su descripción mediante la formulación de reivindicaciones simples.<sup>6</sup>

Así las cosas, la definición de la presente invención mediante la configuración Markush de Fórmulas I y II (Solicitud Divisional) es la forma más concisa de formular la materia comprendida en la totalidad del concepto inventivo desarrollado. De hecho, las formulas que se recitan en las reivindicaciones permiten a cualquier persona medianamente versada en la materia, determinar con claridad y sin ambigüedad si un compuesto individual dado, o incluso una clase de compuestos, cae o no dentro del alcance de dichas fórmulas.

Una vez más, solicito respetuosamente que el Examinador demuestre técnicamente cómo supuestamente algunos de los compuestos comprendidos en las Fórmulas I y II (Solicitud Divisional) no estarían cubiertos por el mismo concepto inventivo. Llamo respetuosamente la atención del Examinador al hecho que el fundamento del uso de fórmulas Markush en patentes versa sobre el principio que el alcance de las diversas modalidades de la formula Markush se limita al uso determinado en la solicitud de patente, esto es, la contribución técnica de la invención. Por lo tanto, para argumentar en contra del alcance y claridad de fórmulas Markush, el Examinador tiene la carga de probar alguna de las siguientes situaciones: (i) hay compuestos dentro de la fórmula Markush que no son nuevos, que son variaciones obvias del arte previo, o que no son técnicamente posibles; (ii) la fórmula Markush reivindicada comprende modalidades que solamente pueden ser halladas mediante la aplicación de actividad inventiva (invenciones de selección); o, (iii) la fórmula Markush reivindicada contiene productos que no responden a la contribución técnica atribuida a la invención.<sup>7</sup> Solo bajo los anteriores argumentos se encontraría base legal para realizar objeciones contra el alcance de reivindicaciones que reclaman un género de compuestos representados por una fórmula Markush. De otra forma, el Examinador incurriría en el error de realizar declaraciones subjetivas sin sustento alguno tanto legal como técnico.

En conclusión, no es correcto que el Examinador argumente en contra de la claridad, solamente basándose en la extensión de la materia reivindicada, pues es su tarea realizar búsquedas tan extensas como sea necesario para examinar la totalidad de la invención reivindicada, aun cuando esta tarea resulte amplia y exigente. Argumentos en contra de la claridad no pueden tomarse como un pretexto para solicitar una limitación de la invención y así evadir el extenso trabajo necesario de búsqueda y examen requerido para una invención, que aunque amplia, se encuentre bien definida a la luz de los artículos 28 y 30 de la Decisión 486, y esté comprendida bajo un

<sup>6</sup> Decision of Technical Board of Appeal, 27 June 2003 - T 1020/98 - 3.3.1.

<sup>7</sup> MARKUSH CLAIMS IN EUROPE. Prof. Avv. Mario Franzosi.  
([http://www.franzosi.com/english/article/legals21.htm#\\_ftnref8](http://www.franzosi.com/english/article/legals21.htm#_ftnref8))

único concepto inventivo, pues, una vez más, el inventor está en su derecho de solicitar protección para la totalidad del concepto inventivo desarrollado.i)

En el caso que el Examinador mantenga su posición respecto a que la presente solicitud contendría diferentes grupos de invenciones no relacionadas entre sí, solicito respetuosamente que en su próximo análisis técnico se enumeren concretamente las diversas invenciones contenidas en la presente solicitud, explicando las razones por las cuales el concepto inventivo allí involucrado no corresponde al de la presente invención.

3. a- El Examinador observa que la Reivindicación 36 y sus dependientes, que reclaman compuestos, dependen de una reivindicación de uso, lo que resulta incorrecto. Según el Examinador, estas reivindicaciones deberían depender de una reivindicación que reclame compuestos, de tal manera que se conforme un único concepto inventivo. De igual manera, la Reivindicación 35 debería hacerse dependiente de una reivindicación de compuesto.

b- Con la presentación del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero superadas las anteriores objeciones.

4. a- El Examinador anota que las Reivindicaciones 22 a 34 y 45 a 49 reclaman materia no patentable por dirigirse a usos y métodos de tratamiento.

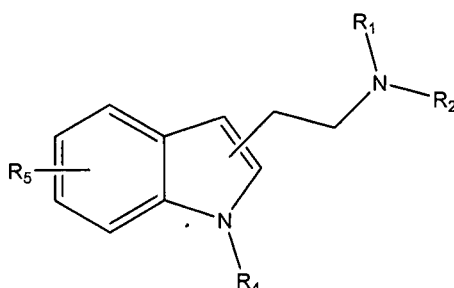
b- Con la presentación del Capítulo Reivindicatorio Modificado adjunto, considero superada la anterior objeción.

5. a- El Examinador argumenta que el documento US 6'187.805 (D1) afecta el nivel inventivo de la presente invención.

Según el Examinador, D1 menciona compuestos derivados de indol e indolina que son antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub> y que se emplean para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Estos compuestos tienen una estructura similar a los compuestos de la presente invención, en particular cuando R<sup>1</sup> es un heterociclo aromático que puede estar benzocondensado y el heteroátomo es nitrógeno, y cuando X es CH<sub>2</sub> y R<sup>4</sup> es alquilo C<sub>2-4</sub>. El Examinador concluye que los compuestos de la invención resultarían obvios para una persona medianamente versada en la materia, ya que no son evidentes las características que conceden un efecto técnico diferente o especial. De hecho, D1 ya resolvía la necesidad de proporcionar antagonistas del receptor 5-HT<sub>6</sub>.

mediante el desarrollo de compuestos derivados de N-(2-ariletil)benzilaminas, cuyo efecto por lo tanto no es inesperado.

b- La anterioridad D1 citada por el Examinador revela dos fórmulas (I y II) que se pueden representar por ejemplo con la siguiente fórmula molecular:



donde  $R^1$  puede ser hidrógeno y  $R^2$  puede ser aril(alquilo  $C_{1-6}$ ), y de acuerdo a la definición de la columna 3, líneas 46-47, incluye bencil, feniletil, fenilpropil y naftilmetil.

Según lo anterior, en relación con los compuestos de Fórmula II de la presente invención, que son objeto de la **Solicitud Divisional** presentada junto con el presente memorial y que resultan estructuralmente cercanos a los compuestos revelados en D1, es importante subrayar que D1 no brinda la opción de que estos grupos estén sustituidos. Por lo tanto, uno de los efectos técnicos claros de los compuestos de Fórmula II de la presente invención (Solicitud Divisional) es que el grupo arilo del grupo aril(alquilo  $C_{1-6}$ ) debe estar sustituido con un grupo  $-X-R^4$ . D1 en ningún momento brinda enseñanza alguna que conduzca a esta característica.

Adicionalmente, D1 enseña derivados N-(2-ariletil)benzilaminas de fórmulas I y II que deben incluir un grupo indol como grupo arilo, donde el nitrógeno del grupo indol debe estar sustituido con un arilsulfonil, heteroarilsulfonil,  $C_{1-6}$ -alquilsulfonil, di( $C_{1-6}$ )alquilaminosulfonil, arilcarbonil,  $C_{1-6}$  alquil carbonil, heteroarilcarbonil o  $C_{1-6}$  alcoxicarbonil (columna 2, líneas 53-56). Cada uno de los anteriores grupos contiene un componente polar (p.ej. grupos sulfonil o carbonil unidos al nitrógeno del indol). Sin embargo, los compuestos de Fórmula II de la presente invención (Solicitud Divisional) no brindan la posibilidad de incluir grupos polares directamente unidos al nitrógeno del grupo indol. Por lo tanto, otro efecto técnico particular de los compuestos de la presente invención es que el nitrógeno del grupo indol solamente puede estar sustituido por hidrógeno o un grupo alquilo- $C_{1-4}$ .

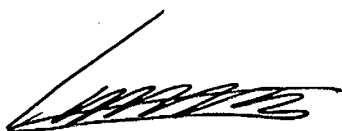
Adicionalmente, nada en D1 enseña o siquiera sugiere que los derivados de indol de Fórmula II de la presente invención (Solicitud Divisional), que incluyen un grupo metilamina en la posición

5 o 6, presentarían actividad antagonista sobre los receptores 5-HT<sub>6</sub>. Por el contrario, las enseñanzas de D1 únicamente conducen a la preparación de compuestos benzocondensados, en particular sustituidos con un grupo etilamina en la posición 3 o 4. De hecho, toda persona medianamente versada en la materia sabe perfectamente que pequeños cambios en la estructura química de una molécula pueden conducir a profundos en su actividad biológica.

En conclusión, D1 en ningún momento brinda enseñanza alguna que conlleve a una persona medianamente versada en la materia a la producción de los compuestos de la presente invención, en particular, los compuestos de Fórmula II.

6. Por todo lo anterior, considero que las objeciones presentadas por el Examinador en su examen de fondo No. 772 han sido resueltas y por consiguiente solicito respetuosamente que se tengan por cumplidos los requisitos de patenteabilidad para la presente invención, y se proceda con la concesión de la patente.

Atentamente,



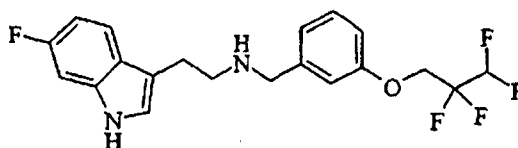
CARLOS R. OLARTE

C.C. No. 79.782.747 de Bogotá

T.P. 74.295

Anexos:

- Capítulo Reivindicatorio Modificado
- Recibo de pago correspondiente a la tasa de modificación.
- Nueva página corregida No. 168 de la Descripción.



- Combinar clorhidrato de 6-fluorotriptamina (90 g, 0,419 mol) y agua (900 ml). Añadir una solución acuosa de NaOH (2 N, 230 ml) y diclorometano (900 ml). Después de 1 hora, separar la fase orgánica, extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, lavar con agua, secar sobre MgSO<sub>4</sub>, y evaporar para dar un residuo. Combinar el residuo y tolueno (200 ml) y evaporar para dar 78,45 g de un aceite marrón. Combinar los anteriores 78,45 g con otro lote de 41,4g para proporcionar 6-fluorotriptamina. Combinar 6-fluorotriptamina (119,85g) y etanol (3,325 l), añadir
- 10 2,2,3,3-tetrafluoropropoxibenzaldehído (176 g, 0,745 moles, 1,2 equiv.) y 150 g de tamices moleculares de 3Å. Calentar a reflujo, Después de 2 horas, enfriar a temperatura ambiente y añadir NaBH<sub>4</sub> (35,2 g, 0,93 mol, 1,5 equiv.). Después de 1 hora, filtra a través de celite y lavar con 500 ml de etanol. Evaporar el filtrado a presión reducida para dar un residuo aceitoso. Fraccionar el residuo entre agua y diclorometano.
- 15 Separar las fases, extraer la fase acuosa con diclorometano, combinar las fases orgánicas, lavar con salmuera y secar sobre MgSO<sub>4</sub>. Filtrar y evaporar a presión reducida para dar el compuesto del título.

- La sal HCl se forma como sigue: Combinar N-(2-(6-fluoro-1H-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)benzilamina (387 g, 0,97 moles) y éter dietílico (3,95 l) a
- 20 temperatura ambiente. Añadir gota a gota una solución de HCl/Et<sub>2</sub>O (298 ml) durante 15 minutos hasta que el pH es aproximadamente 3 para dar un sólido. Agitar durante 1 hora y recolectar el sólido, lavar con éter, y secar a presión reducida a 40°C para dar el compuesto del título en forma del clorhidrato.

650  
10

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 68,063  
FECHA : AGOSTO 23 DE 2007

\*\*\*\*\* CONSIGNACION \*\*\*\*\*

| DEPOSITANTE    | TIPO PAGO    | BANCO         | CUENTA      | No. PAGO | FECHA PGO  | Vr. PAGO     |
|----------------|--------------|---------------|-------------|----------|------------|--------------|
| OLARTE RAISBEK | CONSIGNACION | BANCO POPULAR | 050-00110-6 | 68289260 | 22/08/2007 | 4,424,000.00 |

\*\*\*\*\* CONCEPTO \*\*\*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                       | TOTAL CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------|----------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA |                |
|       |             | 12 MARCAS Y LEMAS COMERCIALES  | 99,000.00      |
|       |             | TOTAL :                        | \$ 99,000.00   |

SON: NOVENTA Y NUEVE MIL PESOS

RESPONSABLE : \_\_\_\_\_

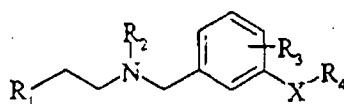
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. \_\_\_\_\_

651  
X

## CAPÍTULO REIVINDICATORIO MODIFICADO

(examen de fondo)

1. Un compuesto de fórmula



Fórmula I

en el que

X se selecciona del grupo constituido por -O-, -NH-, -S-, -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(F)-, -CH(OH)-, y -C(O)-;

R<sub>1</sub> se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado;

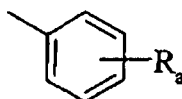
R<sub>2</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>;

R<sub>3</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, fluoro, y metilo;

R<sub>4</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alilo, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> fluorado, fenilo opcionalmente sustituido,, naftilo, fenilsulfonilo opcionalmente sustituido, bencilo opcionalmente sustituido, y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre, con la condición de que R<sub>4</sub> no sea fenilsulfonilo opcionalmente sustituido cuando X es -SO<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>-, -CH(F)-, -CH(OH)-, o -C(O)-;

donde

“el término “fenilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical de fórmula

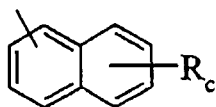


en el que R<sub>a</sub> es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo

652  
XK

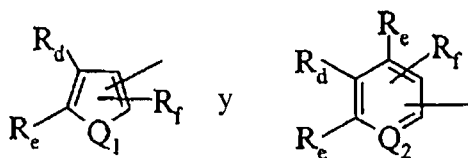
constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, benciloxi, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonilo, amido N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amido, sulfonilamido, ciano, trifluorometilo, trifluorometoxi, nitro, y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, y trifluorometilo;

5 “el término “naftilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical de fórmula



en el que R<sub>c</sub> es de 1 a 2 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, trifluorometilo, y nitro.

10 El término “heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado” se refiere a radicales de fórmula



15 en los que Q<sub>1</sub> se selecciona del grupo constituido por -O-, -S-, y -NR<sub>g</sub>- en los que R<sub>g</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y Q<sub>2</sub> es -N=, R<sub>d</sub>, cada R<sub>e</sub>, y R<sub>f</sub> se seleccionan independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, y trifluorometilo, o R<sup>d</sup> y R<sup>e</sup> (o uno de R<sup>e</sup>) se toman conjuntamente con los átomos a los que están unidos para formar un anillo benzo, dicho

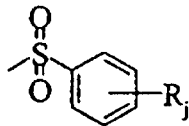
20 anillo benzo está sustituido opcionalmente con 1 a 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi, trifluorometilo, halógeno, carboxi, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>carbonilo, amido, N-(alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amido, amino, (alquil C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)amino, acilamino en el que el grupo acilo se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, y fenilo; ciano,

25 nitro, sulfonilamido, fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, y trifluorometilo; fenoxi, benciloxi, -NHS(O)<sub>2</sub>R<sub>h</sub>, donde R<sub>h</sub> se selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo; y -S(O)<sub>p</sub>R<sub>i</sub>, en el que p es 0, 1, ó 2 y R<sub>i</sub> se

653  
13

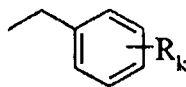
selecciona del grupo constituido por alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo opcionalmente sustituido con alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, y trifluorometilo; y R<sub>f</sub> se selecciona del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, trifluorometilo, y halógeno;

“el término “fenilsulfonilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical de  
5 fórmula



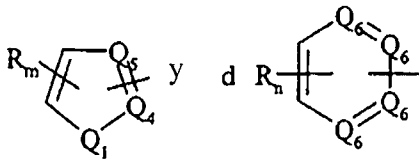
en el que R<sub>j</sub> es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halógeno, ciano, trifluorometilo, nitro, y fenilo;

“el término “bencilo opcionalmente sustituido” se refiere a un radical de fórmula



en el que R<sub>k</sub> es de 1 a 3 grupos seleccionados independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, ciano, nitro, trifluorometilo, y halógeno;

“el término “heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre” se refiere a radicales de fórmula



en los que Q<sub>3</sub> se selecciona del grupo constituido por -O-, -S-, y -NR<sub>g</sub>-, donde R<sub>g</sub> se  
selecciona del grupo constituido por hidrógeno y alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>; y Q<sub>4</sub> y Q<sub>5</sub> son -CR<sub>m</sub>, donde  
cada R<sub>m</sub> se selecciona independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-  
C<sub>4</sub>, halógeno, y trifluorometilo o uno o ambos de Q<sup>4</sup> y Q<sup>5</sup> es -N=; y en los que uno o dos Q<sup>6</sup>  
son -N=, mientras que los otros son -CR<sub>n</sub>; en el que cada R<sub>n</sub> se selecciona  
independientemente del grupo constituido por hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>,  
halógeno, ciano, nitro, y trifluorometilo;

654  
14

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo; diferentes a 3-etoxibencil-[2-(4-etoxifenil)etil]amina, 3-etoxibencil-[2-(3-etoxifenil)etil]amina, 3-etoxibencil-[2-(2-etoxifenil)etil]amina y N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-3-fenoxibenzilamina.

5            2.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el que X se selecciona del grupo constituido por -O- y -NH-.

3.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 en el que X es -O-.

4.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el que R<sub>3</sub> es hidrógeno.

5.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el que R<sub>4</sub> se selecciona del grupo constituido por alquilo fluorado C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> y fenilo opcionalmente sustituido.

15           6.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el que R<sub>1</sub> se selecciona del grupo constituido por fenilo opcionalmente sustituido y heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está opcionalmente benzocondensado.

7.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R<sub>1</sub> es fenilo opcionalmente sustituido.

8.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 6 en el que R<sub>1</sub> es heterociclo  
25    aromático monocíclico de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno, y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está benzocondensado.

9.        Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8 en el que el heterociclo  
30    aromático monocíclico de 5 a 6 miembros benzocondensado es indol-3-ilo opcionalmente

655  
15

sustituido.

10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que R<sub>4</sub> es fenilo opcionalmente sustituido.

5

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9 en el que R<sub>4</sub> es alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> fluorado.

12. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es N-(2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

13. Un compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es clorhidrato de N-(2-(6-Fluoro-1*H*-indol-3-il)etil)-3-(2,2,3,3-tetrafluoropropoxi)bencilamina.

15 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 y un diluyente farmacéuticamente aceptable.

\*\*\*\*\*

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES**

**Radicación No. 03085518**

**Clasificación Internacional (IPC): A61K 31/506; C07D 209/16**

**Concepto Técnico No. 1977**

Como resultado del examen definitivo, realizado con fundamento en el artículo 48 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica:

**1. Documentos estudiados:**

1.1. Descripción: (Folios: 239 a 552), modificaciones (Folios: 649).

1.2. Reivindicaciones: 1 a 49 (Folios: 553 a 579), modificadas 1 a 14 (Folios: 651 a 655).

1.3. Rta del Solicitante: Folios: 641 a 648.

1.4. Prioridad: Folios: 21 a 236, (29/03/01, US 60/279928 y 15/10/01, US 60/329449).

**2. Objeto de la invención:**

La presente solicitud se titula: "N-(2-ariletil)bencilaminas como antagonistas del receptor 5-HT6".

El objeto de la presente solicitud se refiere a compuestos de N-(2-ariletil)bencilaminas que son antagonistas del receptor 5-HT6.

Según la descripción, el receptor 5-HT6 es un miembro de la superfamilia de receptores acoplados a la proteína G de los receptores de serotonina, y al igual que los receptores 5-HT4 y 5HT7, está acoplado positivamente a la adenilciclasa. Hasta la fecha, no hay agonistas selectivos de afinidad elevada conocidos, en el receptor 5-HT6. La serotonina misma tiene únicamente una afinidad moderada por el receptor 5-HT6.

Mucho del reciente interés por el receptor 5-HT6 se debe a la observación de que diversos agentes psicotrópicos son antagonistas de afinidad elevada, en el receptor 5-HT6 humano. Estos compuestos incluyen amitriptalina y los antipsicóticos atípicos clozapina, olanzapina y quetiapina ninguno de estos compuestos son selectivos. Los antagonistas selectivos del receptor 5-HT6 modulan la función neuronal colinérgica y glutamatérgica. Los agentes anticolinérgicos que actúan a nivel central deterioran la función cognitiva en estudios animales y clínicos y la pérdida de neuronas colinérgicas es uno de los sellos de identidad de la enfermedad de Alzheimer.

De acuerdo con la presente solicitud, lo que se reivindica es lo siguiente:

Reivindicaciones 1 a 13 (folios: 651 a 655): un compuesto de fórmula I.

Reivindicación 14 (folio: 655): una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I.

El problema planteado en esta solicitud es la necesidad de antagonistas selectivos de los receptores 5HT6 de afinidad elevada para el tratamiento de enfermedades tipo Alzheimer.

La solución propuesta por la presente es solicitud consiste en compuestos de N-(2-ariletin)-bencilamina de fórmula I que son antagonistas selectivos del receptor 5-HT6 de afinidad elevada y por lo tanto, proporcionan un tratamiento valioso para los trastornos mediados por el receptor 5-HT6.

El objeto de la solicitud definido anteriormente se clasificó en la IPC A61K 31/506; C07D 209/16.

### **3. De la solicitud de Patente**

#### **3.1. Descripción (artículo 28 D. 486)**

De acuerdo con las modificaciones realizadas en la descripción, folio: 649, cumple con el requisito de claridad o comprensión.

#### **3.2. Reivindicaciones (artículo 30 D 486)**

De acuerdo con las modificaciones realizadas en el capítulo reivindicatorio, folios: 651 a 655 y solicitud divisional (se estudiará por aparte), las reivindicaciones cumplen con el requisito de claridad, concisión y sustento por la descripción.

### **4. Unidad de Invención (artículo 25 D 486)**

De acuerdo con las modificaciones realizadas, la (s) reivindicación (es) 1 a 14 (folios: 651 a 655), que se refiere(n) a compuestos de fórmula I, guarda(n) unidad de invención entre sí y conforman un único concepto inventivo.

### **5. No es una invención (artículo 15 D 486 literal a)-f))**

La (s) reivindicación (es) modificadas 1 a 14 (folios: 651 a 655) que se refiere(n) a un compuesto de fórmula I, se considera(n) invención(es) porque no se encuentra dentro de lo explicado en el artículo 15, literal a-f de la Decisión 486.

### **6. Excepciones de Patentabilidad (artículo 20 D486 literal a)-d))**

Según las modificaciones realizadas, la(s) reivindicación(es): 1 a 14 (folios: 651 a 655), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula I, es (son) patentable(s) porque no menciona un método de tratamiento.

### **7. Reivindicaciones relativas a un uso o a un uso distinto (artículos 14 y 21 D 486)**

De acuerdo con las modificaciones, la(s) reivindicación (es) 1 a 14 (folios: 651 a 655), que se refiere(n) a un compuesto de fórmula I se encuentra(n) dentro del campo de la patentabilidad (productos y procedimientos).

### **8. Determinación del Estado de la Técnica:**

Considerando que la(s) fecha(s) de presentación de la(s) primera(s) solicitud(es) de patente de la(s) cual(es) se reivindica prioridad es (son): 15/10/2001 y 29/03/01, se

buscaron documentos del estado de la técnica relacionados, con fecha de publicación anterior a esta.

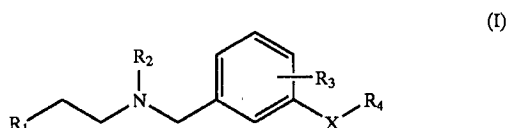
Se hizo la búsqueda de documentos relevantes en el Estado de la Técnica y no se encontraron anterioridades que afecten la patentabilidad del objeto de la presente solicitud.

## 9. Análisis de patentabilidad (según requisito) (artículo 14 D486)

### 9.1. Novedad (artículo 16 D486)

La presente Solicitud de Patente Colombiana No. 03085518, se refiere a:

Un compuesto de fórmula I, derivados de N-(2-ariletin)-bencilaminas, y una composición farmacéutica que lo contiene:



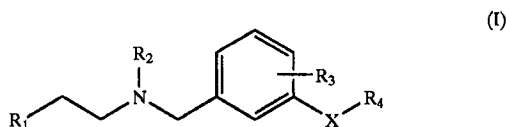
Donde:

- $R_1$  es fenilo, naftilo, heterociclo aromático de 6 a 6 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre y dicho heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros está benzocondensado.
- $R_2$  puede ser hidrógeno y alquilo  $C_{1-3}$
- $R_3$  puede ser hidrógeno, fluoro y metilo.
- $X$  puede ser  $-O-$ ,  $-NH-$ ,  $-S-$ ,  $-SO_2-$ ,  $-CH_2-$ ,  $-CH(F)-$ ,  $-CH(OH)-$ ,  $-C(O)-$ .
- $R_4$  puede ser hidrógeno, alilo, alquilo  $C_{2-4}$ , alquilo  $C_{2-4}$  fluorado, fenilo, naftilo, fenilsulfonilo, bencilo, heterociclo aromático monocíclico de 5 a 6 miembros que tiene uno o dos heteroátomos seleccionados del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre.

De acuerdo con el numeral 10, no se encontró dentro del estado de la técnica, documento alguno que evidenciara la existencia de la invención por lo cual el objeto reivindicado es Nuevo.

### 9.2. Nivel inventivo (artículo 18 D486)

La presente Solicitud de Patente reivindica lo siguiente: un compuesto de fórmula I y una composición farmacéutica que lo contiene:



El problema técnico planteado en esta solicitud: la necesidad de antagonistas selectivos de los receptores 5HT6 de afinidad elevada para el tratamiento de

enfermedades tipo Alzheimer, no se había resuelto previamente. Por tal motivo se considera que las N-(2-ariletin)-bencilaminas reivindicadas no son evidentes para una persona medianamente versada en la materia.

Asimismo, no se encontró dentro del estado de la técnica documento alguno que afecte el nivel inventivo y el objeto reivindicado no resulta obvio para una persona medianamente versada en la materia por lo cual tiene Nivel Inventivo.

9.3. Aplicación industrial (artículo 18 D 486)

El objeto de la presente solicitud cumple con el requisito de Aplicación Industrial.

10. **Conclusión:**

En consecuencia y por todo lo expuesto anteriormente, se recomienda **Conceder** las reivindicaciones: 1 a 14 (Folios: 651 a 655).

Bogotá, D.C., 19 de octubre de 2007

|                           |                                         |
|---------------------------|-----------------------------------------|
| CONCEPTO TECNICO No. 1977 | EXAMINADOR TECNICO<br>Código No. 202005 |
|---------------------------|-----------------------------------------|